

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

AUSGEGEBEN AM
28. FEBRUAR 1957

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 958 839

KLASSE 120 GRUPPE 25

INTERNAT. KLASSE C 07 c

M 19717 IV b/120

Roger Eldon Beyler, Westfield, N. J.,
und Lewis Hastings Sarett, Princeton, N. J. (V. St. A.)
sind als Erfinder genannt worden

Merck & Co., Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Verfahren zur Herstellung
von 2,4b-Dimethyldodecahydrophenanthrenverbindungen

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 15. August 1953 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 30. August 1956

Patenterteilung bekanntgemacht am 7. Februar 1957

Die Priorität der Anmeldung in den V. St. v. Amerika vom 26. August 1952 ist in Anspruch genommen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,4b-Dimethyldodecahydrophenanthrenverbindungen aus den entsprechenden 4b-Methyldodecahydrophenanthrenverbindungen durch unmittelbare Methylierung.

Bei der Totalsynthese von Steroiden bietet die Einführung der angulären Methylgruppen, z. B. an den Kohlenstoffatomen 10 und 13 des Steroidgerüsts, große Schwierigkeiten.

Die bekannte Methylierung von Ketonen mit offener Kette, wie Acetophenon oder Aceton, läßt keinen Schluß auf das Verhalten von Steroiden zu.

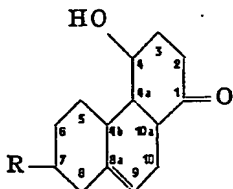
Weiter ist die Alkylierung von Hydrofluoren- und Hydrophenanthrencarbonsäuren in Gegenwart alka-

lischer Stoffe bekannt. Hierbei handelt es sich aber durchweg um Verbindungen, bei denen sich in der 2-Stellung, in welche die Methylgruppe eingeführt wird, bereits eine Carboxylgruppe oder eine veresterte Carboxylgruppe als Substituent befindet; diese Gruppen wirken aktivierend, und es war daher zu erwarten, daß die Methylierung in allen diesen Fällen an der gleichen Stelle erfolgen würde, an der die aktivierende Gruppe sitzt.

Im Gegensatz dazu sind die erfindungsgemäß verwendeten Ausgangsstoffe in der 2-Stellung unsubstituiert. Die Einführung einer zständigen Methylgruppe in den in 2-Stellung unsubstituierten Dodecahydrophenanthrenkern nach dem erfindungs-

gemäßen Verfahren war nach dem Stand der Technik nicht vorzusehen.

Erfindungsgemäß werden Dodecahydrophenanthrenverbindungen der Formel



in der R eine durch Hydrolyse in eine Ketogruppe umwandelbare Gruppe ist, leicht in die entsprechenden 2, 4 b-Dimethylverbindungen umgewandelt, indem man die Dodecahydrophenanthrenverbindung mit Alkalimetall oder Alkalialkoholat umsetzt und das Reaktionsprodukt mit einem Methylhalogenid oder Dimethylsulfat behandelt.

In der ersten Stufe des Verfahrens wird die Umsetzung des Alkalimetalls oder des Alkalialkoholats zweckmäßig dadurch bewirkt, daß man die Reaktionsteilnehmer in einem inerten Lösungsmittel gut mischt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise: Benzol, Toluol, Xylol und Erdöl-kohlenwasserstofffraktionen. Wird die Umsetzung mit dem Metallalkoholat durchgeführt, so können die genannten Lösungsmittel oder Gemische derselben mit einem Alkohol, wie tertiärem Butylalkohol, verwendet werden. Die Umsetzung wird am zweckmäßigsten durchgeführt, indem man das Gemisch aus den Dodecahydrophenanthrenverbindungen, einer äquivalenten Menge Alkalimetall, Alkalialkoholat oder Alkaliphenolat, sowie Lösungsmittel so lange unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Hierbei ist es zweckmäßig, mindestens 1 Mol Alkalimetall oder Alkalialkoholat je Mol Dodecahydrophenanthrenverbindung zu verwenden, um Höchstaussbeuten zu erhalten. Alkalimetall- oder Alkalialkoholatmengen unter einem Moläquivalent reichen im allgemeinen nicht aus, weil dann geringere Ausbeuten an dem gewünschten Endprodukt erzielt werden. Im allgemeinen empfiehlt sich die Verwendung von Kalium oder einem Kaliumalkoholat, wie tertiäres Kaliumbutylat, da diese Stoffe zu guten Ausbeuten an dem gewünschten Reaktionsprodukt führen.

In der zweiten Verfahrensstufe wird die Kondensation am einfachsten bewirkt, indem man dem Reaktionsgemisch, das durch Behandlung der Dodecahydrophenanthrenverbindung mit Alkalimetall oder Alkalialkoholat entstanden ist, ein Methylhalogenid im Überschuß zusetzt. Das Methylhalogenid wird mit dem Reaktionsgemisch innig vermischt, wobei man es vorteilhaft genügend lange unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Obgleich man hierfür auch andere Methylhalogenide, wie Methylchlorid oder -bromid verwenden kann, empfiehlt es sich, Methyljodid zu nehmen, da diese Verbindung gewöhnlich zu den höchsten Ausbeuten führt.

Das gewünschte Produkt, die 2, 4 b-Dimethyldodecahydrophenanthrenverbindung, wird aus dem

Reaktionsgemisch zweckmäßig abgetrennt, indem man Wasser zusetzt, das erhaltene Gemisch unter vermindertem Druck einengt und den Rückstand mit einem Gemisch aus Wasser und einem nichtmischbaren Lösungsmittel für das Reaktionsprodukt, wie Chloroform, Äther oder Benzol, behandelt. Die 2, 4 b-Dimethyldodecahydrophenanthrenverbindung wird durch Abdampfen des Lösungsmittelauszugs gewonnen.

So kann man z. B. 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 9, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dionverbindungen, in denen die Ketogruppe am Kohlenstoffatom 7 durch einen geeigneten Substituenten geschützt ist, sich aber durch saure Hydrolyse wieder in eine Ketogruppe zurückverwandeln läßt, leicht zu den entsprechenden 2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 9, 10, 10a-Dodecahydrophenanthrenverbindungen methylieren. Die Ketogruppe am Kohlenstoffatom 7 muß während dieser Umsetzung geschützt werden, um die Möglichkeit einer Alkylierung im Ring A zu verhindern. Geeignete Ausgangsstoffe für die Durchführung dieses Verfahrens sind auch 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 9, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dionverbindungen, die an Stelle der Ketogruppe am Kohlenstoffatom 7 einen Enoläther, einen cyclischen Äther oder eine Ketalgruppe besitzen. Zum Beispiel kann man das 7ständige Äthylendioxyderivat zu der entsprechenden 2, 4 b-Dimethylverbindung methylieren. Das 2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal kann dann zu dem entsprechenden 4-ol-1, 7-dion hydrolisiert werden.

Das nachfolgende Beispiel dient der Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Beispiel

2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal

a) Zu 10 g 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal, welches in 120 ccm Benzol und 70 ccm tertiärem Butylalkohol gelöst war, wurden bei Rückflußtemperatur 1,5 Äquivalente einer 1molaren Lösung von tertiärem Kaliumbutylat in tertiärem Butylalkohol sowie 20 ccm einer Lösung von Methyljodid in Benzol (1 : 1) zugesetzt. Nach 30 Minuten langem Erhitzen der Lösung unter Rückfluß wurde sie mit Wasser abgeschreckt, im Vakuum weitgehend eingeeengt und das Konzentrat mit Chloroform ausgezogen. Der Chloroformauszug wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äthylacetat erhält man das 2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal vom Schmelzpunkt 189 bis 192°.

b) Es wurde eine Suspension von 10 g (0,0342 Mol) 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-

7-äthylenketal in 100 ccm trockenem Benzol in einem Dreihalskolben hergestellt, der mit einem Zuführungsrohr für Stickstoff, einem Rührer und einem Rückflußkühler ausgestattet war. Zu der heißen Suspension wurden unter Rühren 1,3 g Kalium (0,034 Mol) zugesetzt. Eine kräftige Reaktion setzte ein. Man setzte das Rühren unter Rückfluß 15 Stunden fort. Danach war der größte Teil des Kaliums umgesetzt. Nun wurde eine Lösung von 4,85 g (0,0342 Mol) Methyljodid in 5 cm³ trockenem Benzol zugesetzt. Wieder setzte eine kräftige Reaktion ein und hielt mehrere Minuten an. Das Gemisch wurde dann 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. 2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal wurde gemäß Beispiel 1a gewonnen.

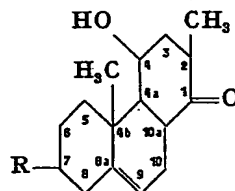
c) In einen Zweihalskolben, der mit einem Rührer und einem Soxhletextraktionsaufsatz ausgerüstet war, wurden 225 mg einer Kalium-Natrium-Legierung mit 50 bis 75% Kalium eingebracht. In die Extraktionshülse des Soxhletapparats wurden 1,28 g (0,00438 Mol) 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal eingebracht. Das Oxyketon wurde durch das siedende Benzol ausgezogen und die Legierung sowie ihr Reaktionsprodukt mit dem extrahierten Oxyketon gerührt. Nach 5 Stunden war die Extraktion des Oxyketons beendet. Nachdem man die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt hatte, wurden 0,62 cm³ Methyljodid zugesetzt. Das Reaktionsgefäß wurde verschlossen und bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Das 2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal wurde wie im Beispiel 1a abgetrennt.

d) In einem Zweihalskolben wurde ein Gemisch aus 10 g 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal 140 cm³ trockenem Benzol und 140 ccm trockenem tertiärem Butylalkohol hergestellt, das auf Rückflußtemperatur bis zur vollständigen Lösung erhitzt wurde. 45 cm³ einer 1molaren Lösung von tertiärem Kaliumbutylat wurden auf etwa 80° erhitzt und dem Reaktionsgemisch zugesetzt, worauf man 5 cm³ Methyljodid in 15 cm³ trockenem Benzol unter Rückflußbedingungen zugab. Nachdem der Zusatz des Methyljodids beendet war, wurden 250 cm³ Wasser dem Gemisch zugesetzt und dieses im Vakuum zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wurde mit einem Gemisch von 40 cm³ Wasser und 50 cm³ Chloroform ausgezogen und die wäßrige Schicht verworfen. Die Chloroformlösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

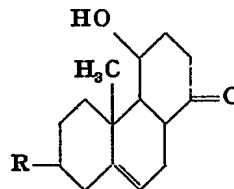
zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde dann mit Äther am Rückflußkühler behandelt und filtriert. Das Ätherlösliche wurde weitergereinigt, indem man die ätherische Lösung zur Trockne eindampfte und das feste Produkt nacheinander aus Äthylacetat und Äthanol kristallisierte. Man erhielt 2, 4 b-Dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal vom Schmelzpunkt 189 bis 192°.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von 2, 4 b-Dimethyldodecahydrophenanthrenverbindungen der Formel



in der R eine durch Hydrolyse in eine Keto-Gruppe umwandelbare Gruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man in 2-Stellung unsubstituierte Dodecahydrophenanthrenverbindungen der Formel



mit Alkalimetallen oder Alkalialkoholaten behandelt und das gebildete Reaktionsprodukt mit einem Methylhalogenid umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ausgangsstoff 4 b-Methyl-1, 2, 3, 4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1, 7-dion-7-äthylenketal, als Alkalimetall Kalium oder eine Natrium-Kalium-Legierung und als Alkali-alkoholat tertiäres Kaliumbutylat verwendet.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 2, 3. Auflage, 1925, S. 814;
Freser & Freser, Natural Products Related to Phenanthrene, Nr. 4, 1949, S. 339 und 340;
USA.-Patentschriften Nr. 2 494 254, 2 574 396;
schweizerische Patentschrift Nr. 263 974.

L2 ANSWER 2 OF 2 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AN 53:89360 CA

OREF 53:16096b

TI Polyhydroxyphenanthrene compounds

IN Beyler, Roger E.; Sarett, Lewis H.

PA Merck & Co., Inc.

DT Patent

LA Unavailable

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
	-----	----	-----	-----	-----
PI	DE 958839		19570228	DE 1953-M19717	19530815 <--
AB	See Brit. 763,202-04 and 763,206 (C.A. 51, 14816i, 14817bde).				

L4 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AN 51:81763 CA

OREF 51:14817b-d

TI Polyhydrophenanthrene compounds

PA Merck & Co., Inc.

DT Patent

LA Unavailable

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	GB 763206		19561212	GB 1955-5755	19530318 <--
AB	<p>2,4b-Dimethyl-2-formyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,-10,10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1-one (4 g.) chromatographed over alkaline Al2O3 gave 2,4b-dimethyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1-one (I), m. 186-9°. The alkaline hydrolysis can be carried out with KOH in MeOH or K2CO3 in aqueous MeOH. Similarly prepared was 2,4b-dimethyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthrene-1,4-dione (II), m. 152-3° and 135-6°. Oxidation of I with Cr2O3 gave both isomers of II. Dilute HCl hydrolysis of II gave the 7-oxo derivs., m. 170-4° and 138.5-40.5°.</p>				

L3 ANSWER 3 OF 3 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AN 51:81762 CA

OREF 51:14816i,14817a-c

TI Polyhydrophenanthrene compounds

PA Merck & Co., Inc.

DT Patent

LA Unavailable

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	GB 763202		19561212	GB 1953-7529	19530318 <--
AB	<p>4b-Methyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1-one (1.0 g.) and 1.5 g. HCO₂Me added to 0.25 g. NaH in 3.5 cc. absolute MeOH, the mixture stirred 16 hrs. at room temperature, 20 cc. H₂O added, the solution extracted with C₆H₆, the C₆H₆ extracted with 10 cc. H₂O, the aqueous extract and solution combined, made acid with NaH₂PO₄, extracted with CHCl₃, and the CHCl₃ evaporated gave the 2-formyl derivative, m. 182-5°. Similarly prepared were the 2-Ac homolog, m. 200-5°, λ 291 mμ, ε 10,300, λ 284 and 622-30 μ, 4b-methyl-2-acetyl-4-acetoxy-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthren-1-one, m. 159-61°, λ 290 mμ, ε 10,700, λ 5.80, 6.23, and 8.08 μ, 4b-methyl-2-formyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthren-1,4-dione, m. 159-61°, the 2-MeO₂C analog, m. 147-9°, the 2-Ac analog, m. 176-7°, and 4b-methyl-2-hydroxymethylene-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1-one, m. 203-4°, λ 2.82 and 6.15 μ, λ 287 mμ, ε 1950. Acid hydrolysis of the above compds. gives the 7-oxo derivs.</p>				

L3 ANSWER 2 OF 3 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AN 51:81764 CA

OREF 51:14817d-e

TI Polyhydrophenanthrene compounds

PA Merck & Co., Inc.

DT Patent

LA Unavailable

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	GB 763203		19561212	GB 1953-21332	19530731 <--
AB	4b-Methyl-1-oxo-4-hydroxy-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthrene (I) (10 g.) in 120 cc. C ₆ H ₆ and 70 cc. tert-BuOH at reflux treated with 1.5 equivs. M Me ₃ COK and 20 cc. 1:1 MeI-C ₆ H ₆ , refluxed 30 min., quenched with H ₂ O, concentrated in vacuo, the residue extracted with CHCl ₃ , the extract dried, distilled in vacuo, and the residue crystallized from EtOAc gave the 2,4b-di-Me derivative of I, m. 189-92°. Na or Na-K can be used in place of Me ₃ COK.				

L3 ANSWER 1 OF 3 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AN 51:81765 CA

OREF 51:14817e-f

TI Polyhydrophenanthrene compounds

PA Merck & Co., Inc.

DT Patent

LA Unavailable

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	GB 763204		19561212	GB 1953-23128	19530821 <--
AB	2,4b-Dimethyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthrene-1,4-dione (I) (304 mg.) in 3.0 cc. dry C6H6 treated with 0.3 cc. CH2:CMcCH2I and 1.2 cc. tert-BuOH containing 40 mg. dissolved K, allowed to stand 1 h. at room temperature, poured into H2O, the				
H2O	extracted with Et2O, and the organic exts. evaporated and chromatographed on acid-washed Al2O3 gave the 2-CH2:CMcCH2 derivative of I, m. 107 and 139°. Similarly prepared were 2,4b-dimethyl-2-methallyl-7-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-dodecahydrophenanthren-4-ol-1-one (II), m. 166-8°, the 2-allyl analog of II, m. 148-50°, the 2-allyl derivative of I, the 2-propargyl analog of II, m. 180° and 126-8°, and the 2-propargyl derivative of I. Acid hydrolysis of the above products gives the 7-oxo compds.				